

Prise de position SFD 2023 – Traitement du DT2

Darmon P, et al. Prise de position de la Société Francophone du Diabète (SFD) sur les stratégies d'utilisation des traitements anti-hyperglycémifiants dans le diabète de type 2 - 2023. Med Mal Metab (2023), 10.1016/j.mmm.2023.10.007

Dr Mourre Florian
CCA endocrinologie

Introduction

- Nombreuses avancées thérapeutiques en diabétologie ces dernières années
 - Amélioration du pronostic du diabète, des comorbidités (IDM, HTA, dyslipidémie...)
 - Nouvelles technologies
 - Mais émergence de nouvelles comorbidités :
 - Maladies hépatiques et cancer du foie ; Troubles cognitifs
 - Persistance de problématiques déjà connues :
 - IRC sévère, plaies du pied
- Nécessité d'une prise en charge multi-disciplinaire

Quels objectifs de traitement ?

- Les objectifs d'HbA1c sont à individualiser selon le profil du patient !
- HbA1c = équilibre du diabète sur 3 mois

- Pour info :

Cible d'HbA1c	Glycémies préprandiales moyennes (g/L)	Glycémies postprandiales moyennes (g/L)	Moyennes glycémiques estimées (g/L)
< 6 %	< 1	< 1,40	1,26
7 %	< 1,20-1,30	< 1,80	1,54
8 %	< 1,60	< 2,10	1,82
9 %	< 1,80	< 2,40	2,11

Les objectifs d'HbA1c

Profil du patient		HbA _{1c} cible
Personnes âgées de moins de 75 ans	Patients vivant avec un DT2 : <ul style="list-style-type: none"> – avec une espérance de vie supérieure à 5 ans – ET sans comorbidité(s) sévère(s) – ET sans IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5)¹ 	$\leq 7\%$, voire $\leq 6,5\%$ à condition que cet objectif soit atteignable grâce aux modifications thérapeutiques du mode de vie et/ou à des traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie
	Patients vivant avec un DT2 : <ul style="list-style-type: none"> – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – ET/OU une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ET/OU une IRC sévère ou terminale (stade 4 ou 5)¹ – OU ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre, en particulier lorsque l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères 	$\leq 8\%$ en restant au-dessus de 7 % en cas de traitement par sulfamide hypoglycémiant (SU) ² , glinide ou insuline
Personnes âgées de plus de 75 ans ³	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	$\leq 7\%$ ⁴
	Dites « fragiles » à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée »	$\leq 8\%$ ⁵ en restant au-dessus de 7 % ⁵ en cas de traitement par SU ⁶ , glinide ⁷ ou insuline
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	$< 9\%$ et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L en restant au-dessus de 7,5 % avec des glycémies préprandiales > 1,40 g/L en cas de traitement par SU ⁷ , glinide ⁷ ou insuline

Les antidiabétiques oraux

Les traitements disponibles

- Pierre angulaire : règles hygiéno-diététiques
- Nombreuses classes de traitement anti-diabétiques
- Hypoglycémiants ou anti-hyperglycémiants
- Efficacité différente
- Effets bénéfiques selon les situations

Les ADO

	Efficacité sur la baisse de la glycémie	Risque d'hypoglycémie	Effet sur le poids	Modalité d'administration	Bénéfices CV en cas de maladie CV avérée		Progression de la maladie rénale	Principaux effets indésirables
					IDM, AVC ou décès CV	IC		
Metformine	↓↓	Non	↔ (ou ↓ modeste)	Comprimés 2 à 3 prises/jour	Sécurité démontrée		Absence de données	Effets digestifs fréquents (diarrhées, douleurs abdominales...)
Sulfamides et glinides	↓↓	Oui + (glibenclamide ++)	↑	Comprimés 1 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée pour glimépiride	(si IC NYHA I ou II)	Absence de données	Hypoglycémies, prise de poids
Inhibiteurs des alpha-glucosidases	↓	Non	↔	Comprimés 3 à 4 prises/jour	Sécurité démontrée chez des patients intolérants au glucose (si IC NYHA I ou II)		Absence de données	Effets digestifs très fréquents (flatulences)
Inhibiteurs de la DPP4 (gliptines)	↓↓	Non	↔	Comprimés 1 à 2 prises/jour	Sécurité démontrée	Sécurité démontrée pour sitagliptine Risque potentiel pour saxagliptine	Effet neutre	Risque très rare de pancréatite aiguë et d'arthralgies
Inhibiteurs de SGLT2 (gliflozines)	↓↓	Non	↓↓	Comprimés 1 prise/jour	Bénéfices démontrés		Bénéfices sur la fonction rénale et l'albuminurie démontrés	Mycoses génitales Polyurie Déplétion volémique Risque rare d'acido-cétose Risque rare d'amputation (canagliflozine) ? Risque exceptionnel de gangrène de Fournier ?
Agonistes des récepteurs du GLP-1	↓↓↓	Non	↓↓ à ↓↓↓	Injections sous-cutanées 2/jour à 1/semaine	Bénéfices démontrés pour liraglutide, dulaglutide et niveau de preuve moins élevé pour sémaglutide	Sécurité démontrée si IC NYHA I à III Doute sur la sécurité si FEVG < 40%	Bénéfices sur l'albuminurie démontrés pour liraglutide, dulaglutide et sémaglutide	Effets digestifs fréquents (nausées, vomissements, diarrhées...) Lithiases vésiculaires
Analogues lents de l'insuline	↓↓↓↓	Oui ++	↑↑	Injections sous-cutanées 1/jour	Sécurité démontrée	(pour glargine : si IC NYHA I ou II et pour dégludec : si IC NYHA I à III)	Effet neutre	Hypoglycémies, prise de poids

Traitement : la metformine

- Traitement de 1^{ère} intention chez le DT2 si échec des RHD
- Améliore l'insulinosensibilité
- Stagid 700 mg (= 280 mg de Metformine) ou Metformine 500 mg ; 850 mg ; 1000 mg
- Max 3 g/j en l'absence d'insuffisance rénale

- HbA1c : - 1 à - 1,5 %
- Pas hypoglycémie
- Attention aux nombreuses CI
 - Toutes les insuffisances d'organe
 - Situations à risque d'IRA

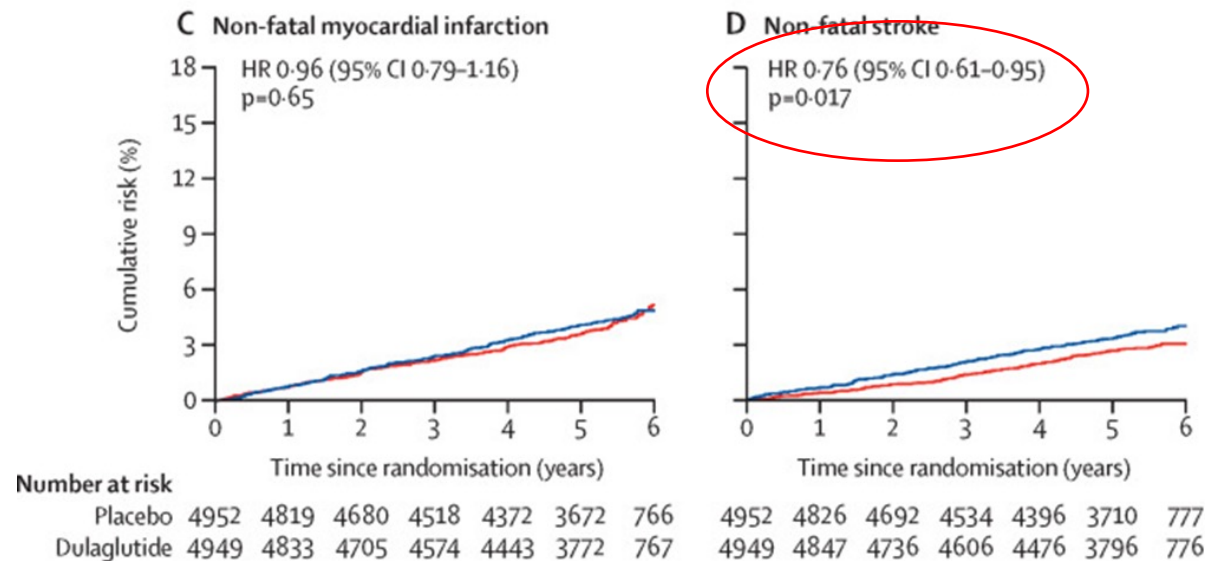
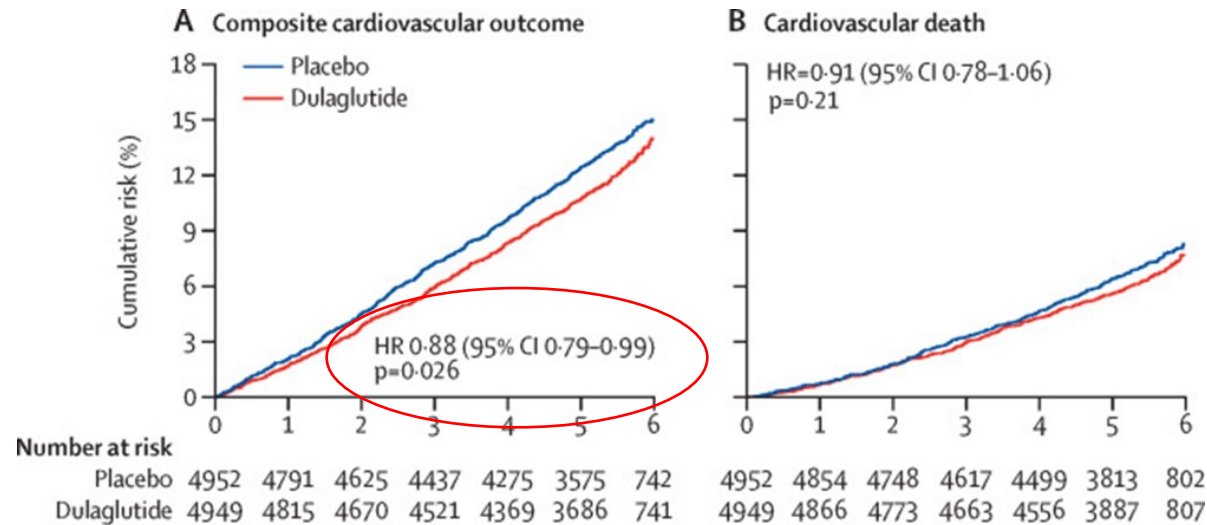
Traitement : inhibiteurs de la DPP-4

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• - Gliptine<ul style="list-style-type: none">• Sitagliptine (Januvia[®] 100mg)• Vildagliptine (Galvus[®] 50 mg)• Saxagliptine (Onglyza[®] 5 mg)• Associations avec la Metformine :<ul style="list-style-type: none">• Janumet[®] (Sitagliptine + Metformine)• Eucréas[®] (Vildagliptine + Metformine)• Komboglyze[®] (Saxagliptine + Metformine) | <ul style="list-style-type: none">• Pas d'hypoglycémie• Effets secondaires rares• Pas d'effet sur le poids• Réduction de dose si IRC• HbA1c : -0,5 à -0,8 % |
|--|---|

Traitement : analogues du GLP1

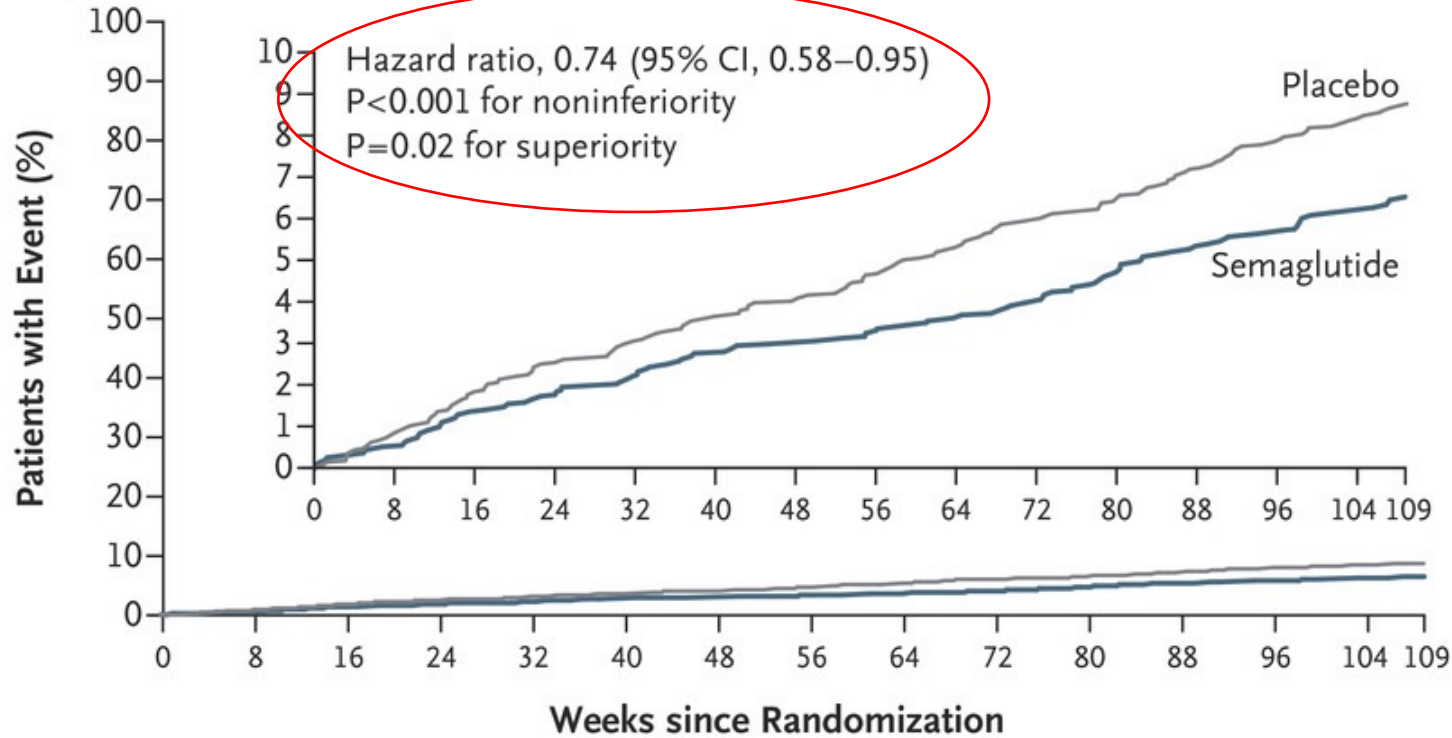
- Byetta[®] (2 injections par jour)
- Victoza[®] 0,6 – 1,2 – 1,8 mg (Liraglutide)
 - 1 fois par jour
- Trulicity[®] (Dulaglutide) 0,75 – 1,5 – 3 – 4,5 mg
 - 1 fois par semaine
- Ozempic[®] (Semaglutide) 0,25 – 0,5 – 1 mg
 - 1 fois par semaine

- Diminution de l'appétit
- Diminution du poids (-4 kg)
- Protection cardiovasculaire
- Effets indésirables digestifs
- CI si IRC avec DFG < 15
- Pas d'hypoglycémie
- HbA1c : jusqu'à -2 %



- 9901 DT2
- Dulaglutide 1,5 mg vs placebo
- Critère composite primaire : décès CV, IDM, AVC non fatal
- Diminution critère composite et risque AVC non fatal

A Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	1649	1616	1586	1567	1534	1508	1479
Semaglutide	1648	1619	1601	1584	1568	1543	1524

- 3297 DT2
- Semaglutide 0,5 ou 1 mg
- Critère composite primaire : décès CV, IDM ou AVC non fatal

Traitement : les inhibiteurs du SGLT2

- Dernière classe d'ADO arrivée sur le marché
- Inhibe la réabsorption de glucose → glycosurie

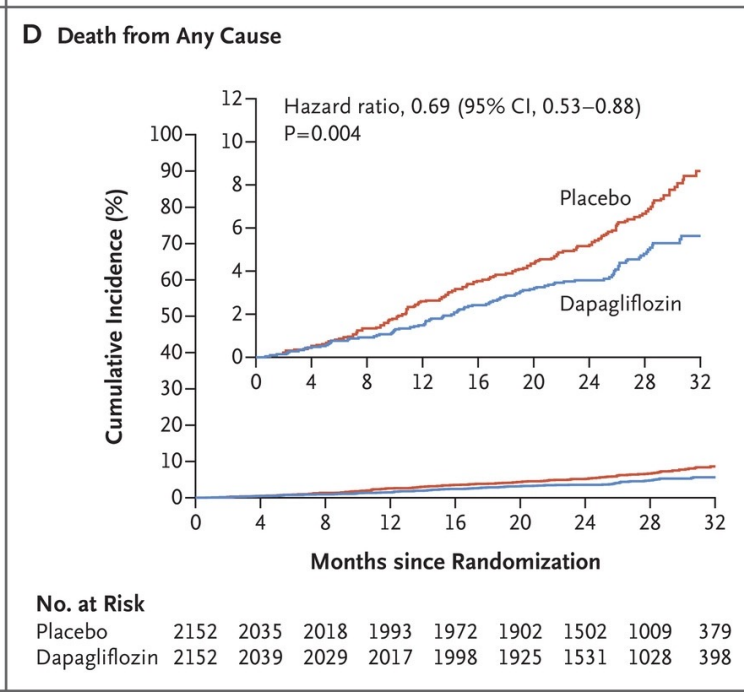
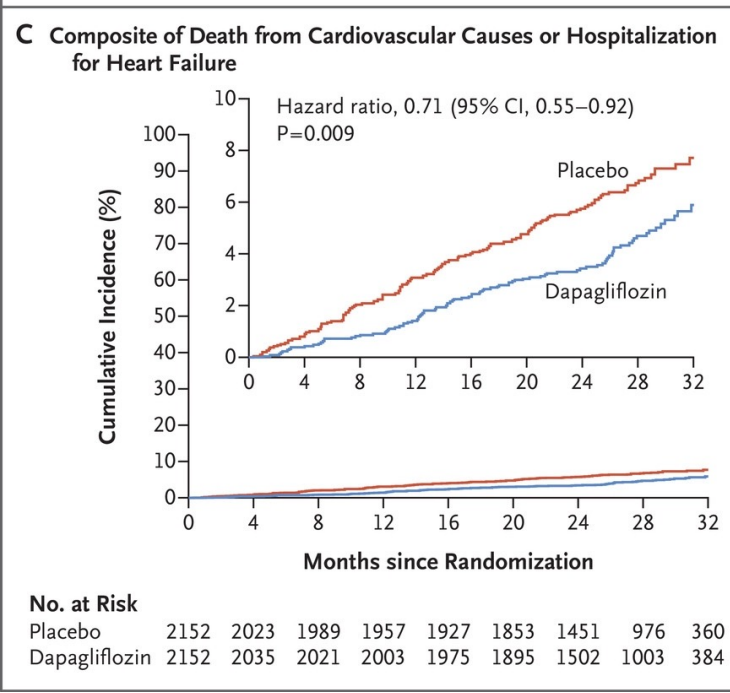
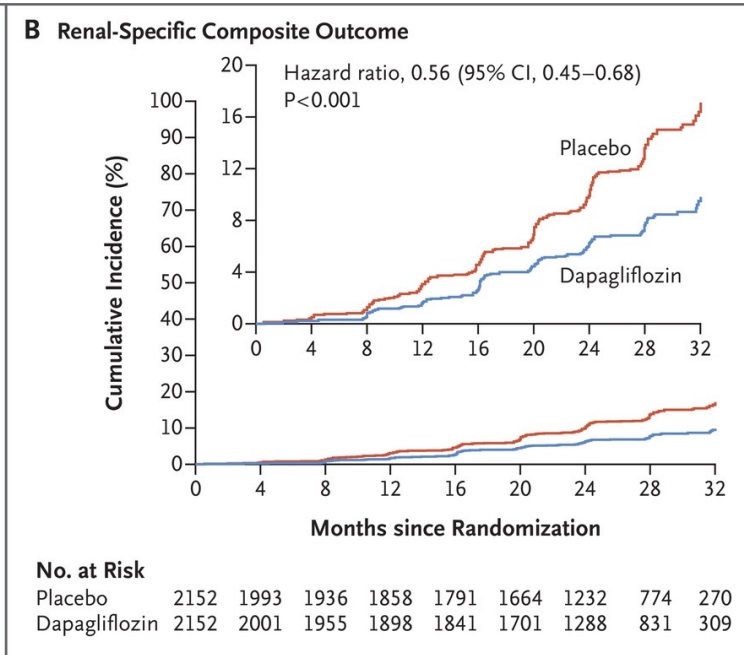
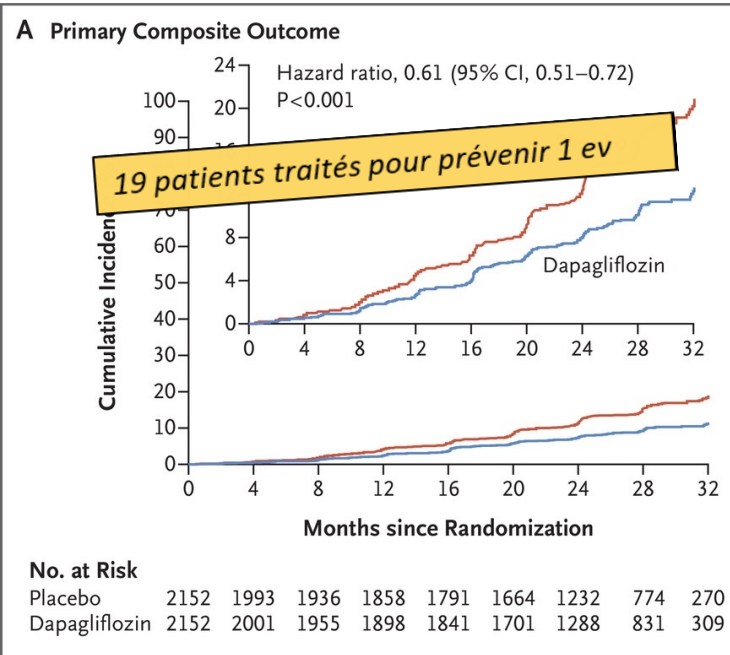
Études	EMPA-REG OUTCOME [7]	CANVAS [8]	DECLARE-TIMI 58 [9]
Suivi médian (années)	3,1	3,6	4,2
Patients (n) iSGLT2 versus placebo	4 687 versus 2 333	5 795 versus 4 247	8 582 versus 8 578
Prévention CV secondaire versus primaire (%)	> 99 versus < 1	65 versus 35	40 versus 60
HbA _{1c} moyenne (%)	8,1	8,2	8,3
Inhibiteur de SGLT2	Empagliflozine 10 ou 25 mg	Canagliflozine 100-300 mg	Dapagliflozine 10 mg
Critère primaire composite CV	MACE 3 points 0,86 [0,74-0,99] $p < 0,001$	MACE 3 points 0,86 [0,75-0,97] $p = 0,02$	MACE 3 points 0,93 [0,84-1,03] $p = 0,17$
			----- Autre critère primaire CV pré-spécifié (mortalité CV ou hospitalisation pour IC) 0,83 [0,73-0,95] $p = 0,005$

Traitement : les inhibiteurs du SGLT2

- Dapagliflozine 10 mg (Forxiga[®])
 - En association avec la Metformine : XigDuo[®]
- Empagliflozine 10mg (Jardiance[®])
 - En association avec la Metformine : Synjardy[®]

- Protection cardiovasculaire et rénale
- Pas d'effet glycémique si DFG < 45
- Perte de poids
- Attention si AOMI
- EI : infections urinaires/génitales
- HbA1c : -0,5 %

Risque d'acido-cétose euglycémique !



Patients:

- Avec ou sans DT2
- DFG 25-75 ml/min
- 4094 patients
- **Dapagliflozine** 10 mg, double aveugle, 8 mois

Critère principal: composite

- aggravation de la fonction rénale : déclin \geq 50 % du DFG
- apparition d'une maladie rénale terminale: DFG<15/mise sous dialyse/transplantation
- décès de cause rénale ou cardiovasculaire

Critères secondaires:

- aggravation de la fonction rénale > 50%, Irénale terminale ou décès de cause rénale
- hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou décès de cause cardiovasculaire
- mortalité toutes causes

Traitement : les hypoglycémiants

- Sulfamides hypoglycémiants et glinides : augmentent la sécrétion d'insuline

- Glibenclamide 5mg (Daonil[®], 3/j)
- Glimepiride 1 à 6 mg/j (Amarel[®])
- Gliclazide 30 à 120mg/j (Diamicron[®])
- Repaglinide 0,5 à 4 mg/repas (Novonorm[®])

- Risque d'hypoglycémie (à éviter chez le sujet âgé ou fragile)

- HbA1c : -1,5 à -2 %
- CI si IRC avec DFG < 30 sauf Repaglinide

Stratégie thérapeutique

Situation commune / Obésité / Personne âgée / IRC / Insuffisance cardiaque

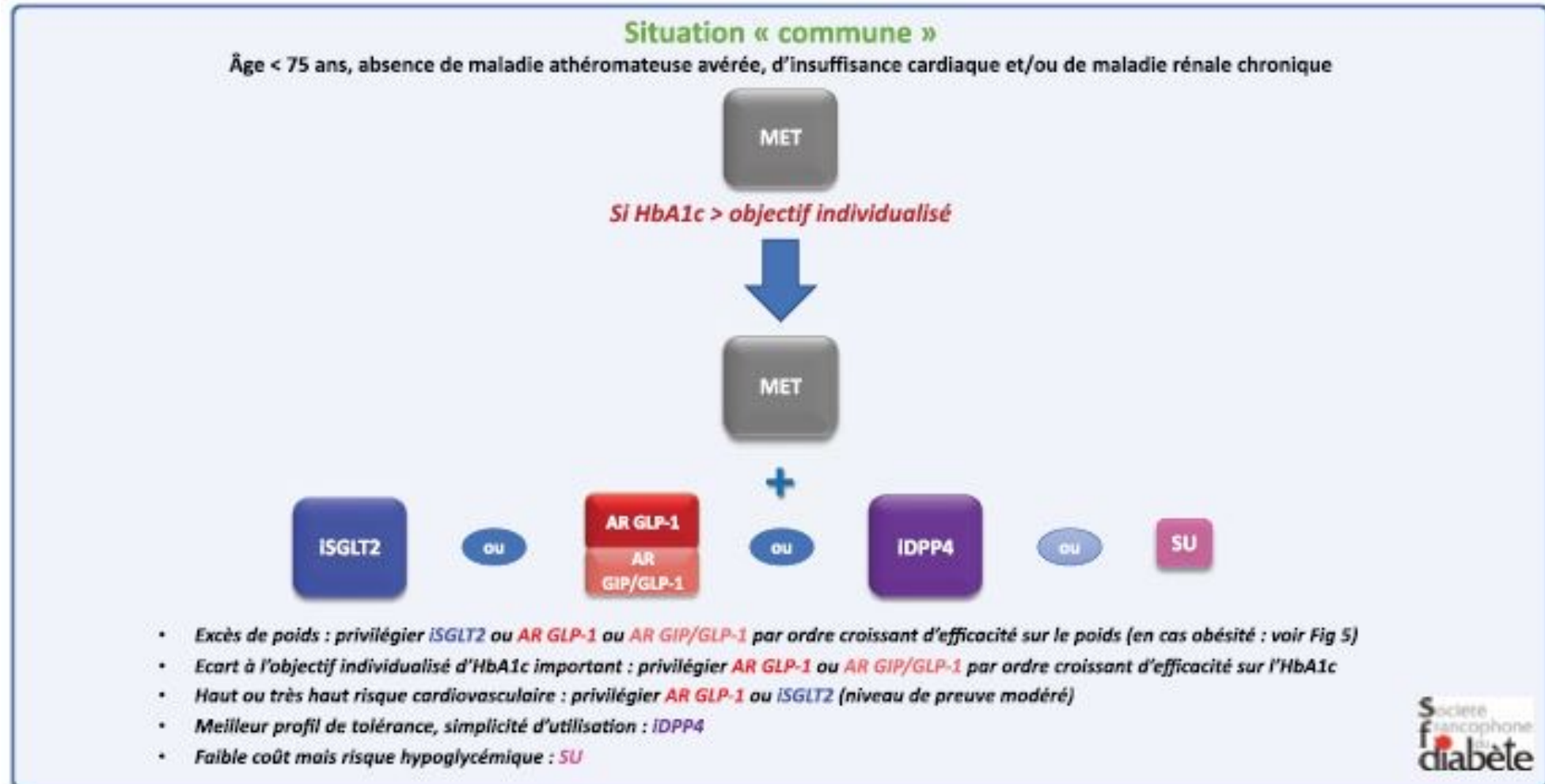
Situation commune

A la découverte du diabète

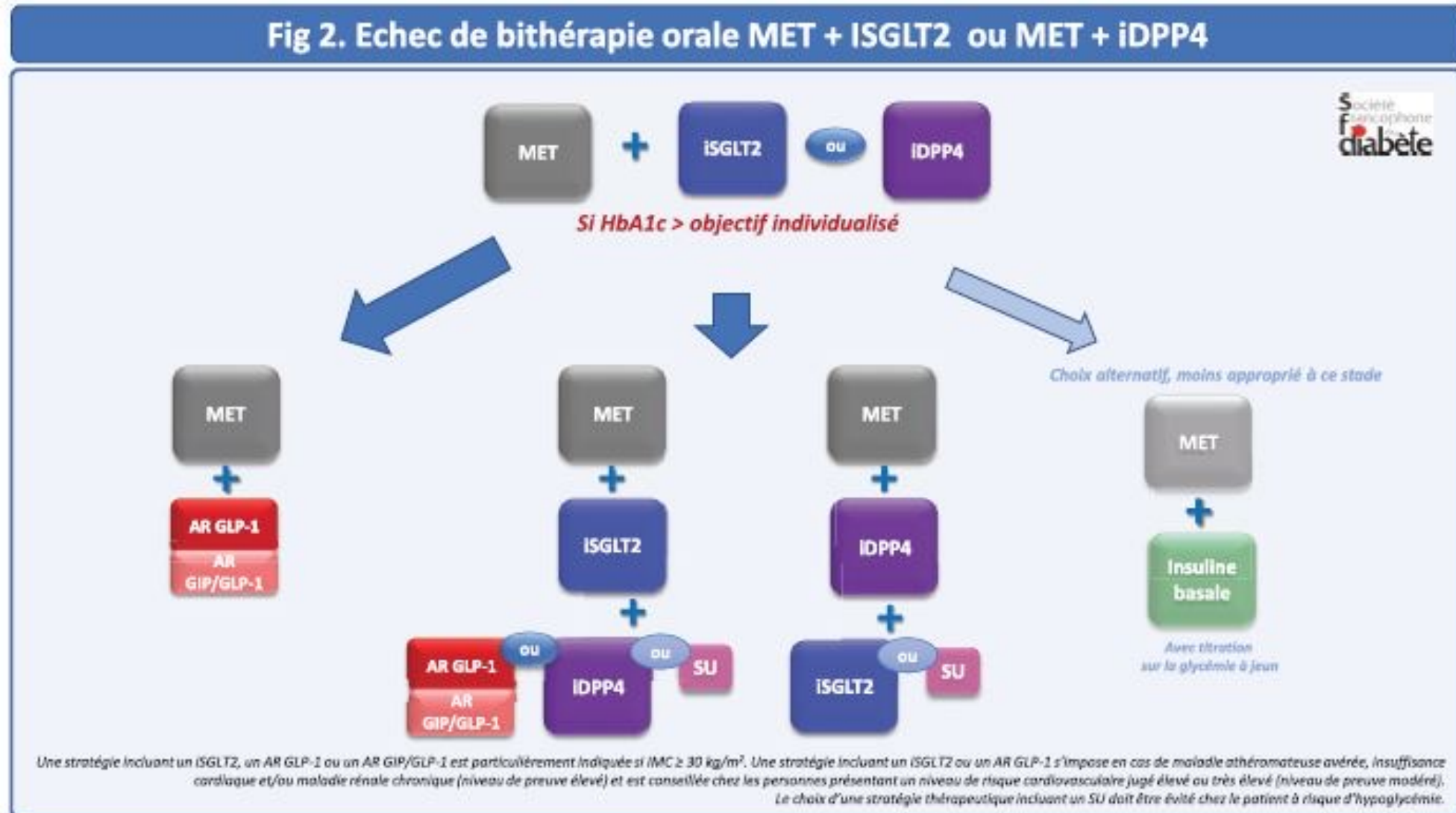
- Règles hygiéno-diététiques en 1^{ère} intention
- Si non réalisable : Metformine d'emblée, sinon à réévaluer après 3 mois
- Si HbA1c > 8,5 % → bithérapie (avec Metformine) d'emblée
- Si HbA1c > 10 % → avis endoc + bi- ou trithérapie d'emblée
 - Si SPUPD ou amaigrissement : inclure de l'insuline dans le traitement

Situation commune

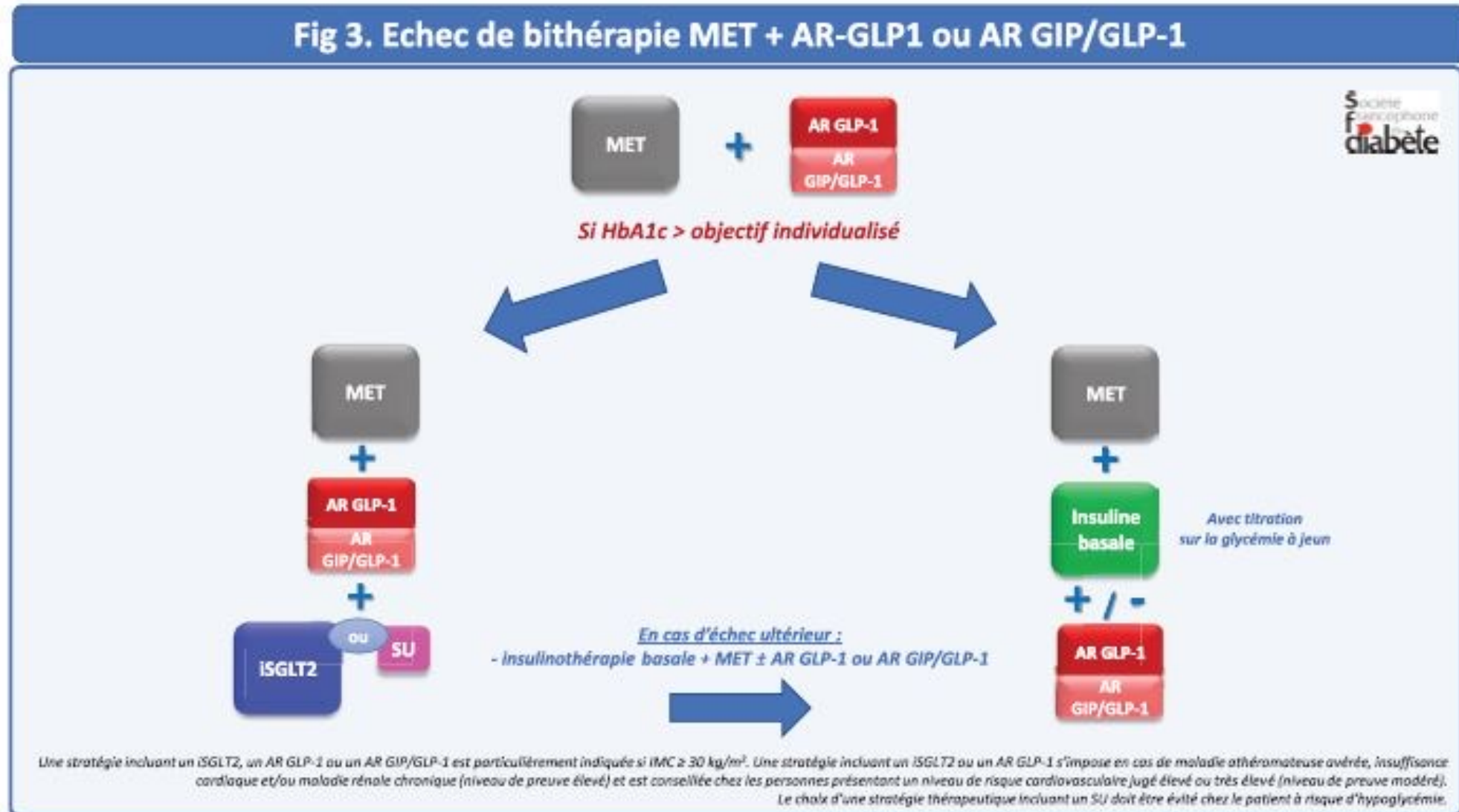
Fig 1. Bithérapie après traitement initial par metformine et modifications du mode de vie



Situation commune



Situation commune



Situation commune

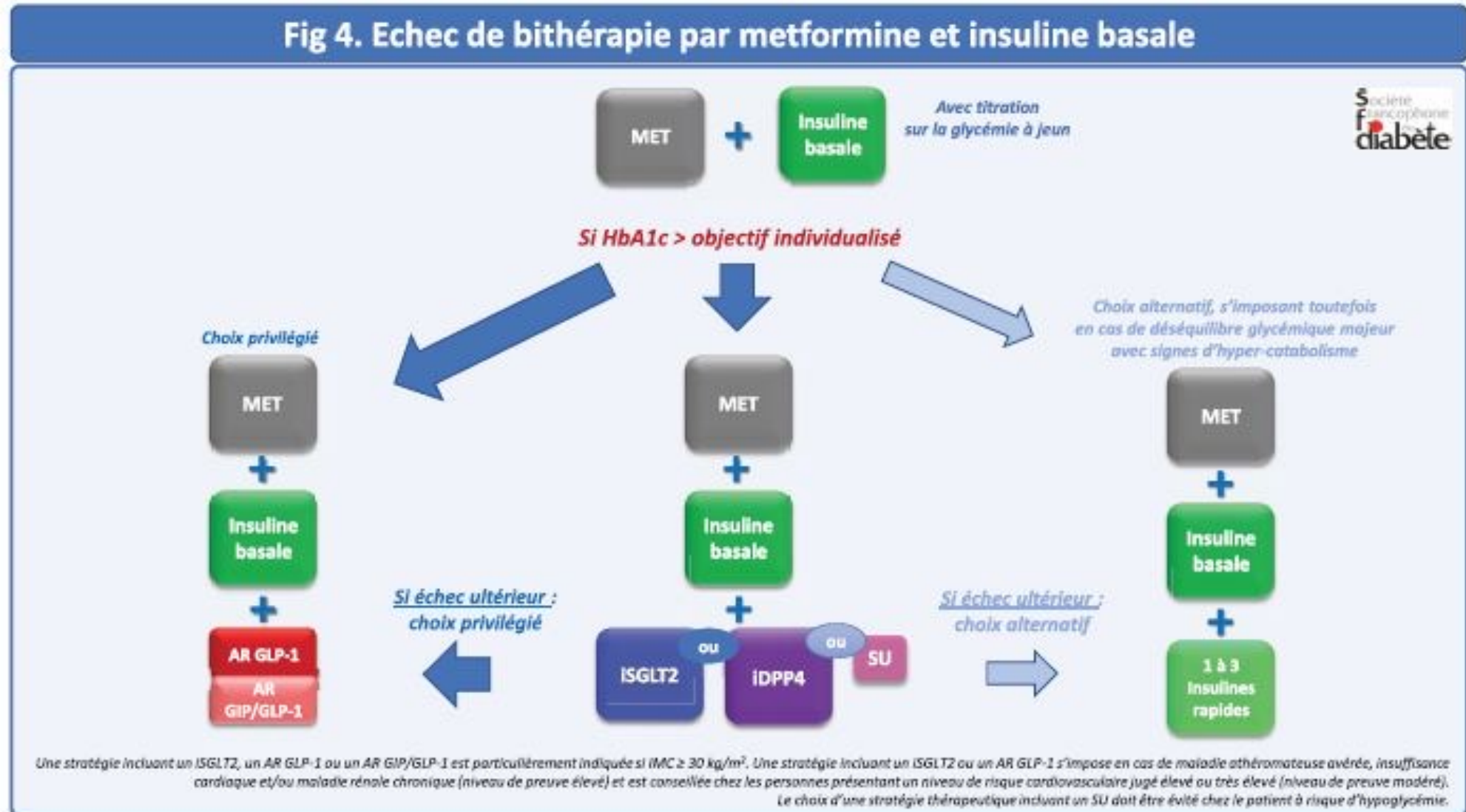
- Si échec de trithérapie incluant la Metformine (Met + iSGLT2 + iDPP4 ou Met + iSGLT2 + SU ou Met + iDPP4 + SU) →
 - Privilégier bithérapie par Met + AR GLP1 voire trithérapie Met + AR GLP1 + iSGLT2
 - Ou Met + AR GLP1 + SU (mais pas choix privilégié)
 - Ou instauration d'une insuline basale

Situation commune

Instauration d'une insuline basale

- Après discussion avec le patient
- 1 injection par jour, à heure fixe
- Débuter à 0,1 – 0,2 UI/kg en fonction du patient et des glycémies
- A titrer sur la glycémie à jeun au réveil
 - Cible : 0,8 – 1,3 g/L pour une HbA1c à 7 %
- Insuline Glargine (Abasaglar, Lantus, Toujeo) ou Degludec (Tresiba)
- Conseil d'arrêter les SU (risque d'hypoglycémie)

Situation commune



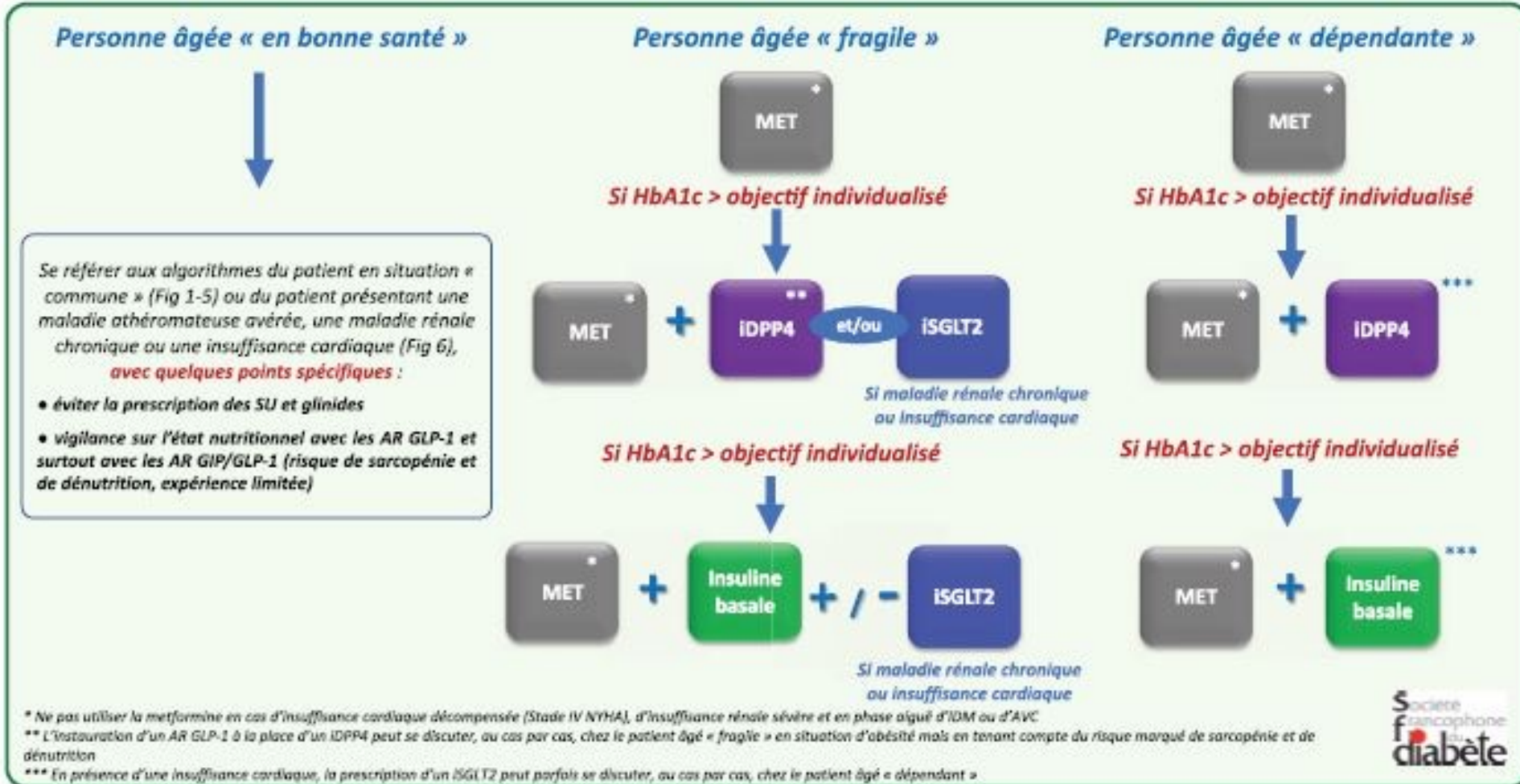
Chez le patient obèse (IMC > 30 kg/m²)

- Objectif de perte de poids > 5 %
- Importance des modifications thérapeutiques du mode de vie
 - Alimentation équilibrée (méditerranéenne ++), activité physique, lutte contre la sédentarité, sommeil
- Après la Metformine, privilégier iSGLT2 (perte de 2 à 4 kg) et AR GLP1 (perte de 2 à 5 kg voire +)
- Si écart à l'HbA1c cible > 1 %, privilégier AR GLP1
- Si échec de bithérapie : passer à Metformine + iSGLT2 + AR GLP1

Indication de chirurgie bariatrique en cas d'IMC > 35 kg/m²

Chez le patient > 75 ans

Fig 6. Stratégie thérapeutique chez la personne âgée



Eviter les AR GLP1 (dénutrition) et les SU/glinides (hypoglycémies)

Chez l'insuffisant rénal

DFG (ml/min/1,73m ²)	60-89 (IRC légère)	30-44 et 45-59 (IRC modérée)	15-29 (IRC sévère)	< 15 ou dialyse (IRC terminale)
Metformine	■	■	■	■
Répaglinide	■	■	■	■
Glimépiride	■	■	■	■
Gliclazide	■	■	■	■
Acarbose	■	■	■	■
Sitagliptine	■	■	■	■
Saxagliptine	■	■	■	■
Vildagliptine	■	■	■	■
Dapagliflozine	■	■	■	■
Empagliflozine	■	■	■	■
Canagliflozine	■	■	■	■
Liraglutide	■	■	■	■
Dulaglutide	■	■	■	■
Sémaglutide	■	■	■	■
Tirzépatide*	■	■	■	■
Insuline	■	■	■	■

- Pas de réduction de la dose
- Réduction de la dose
- Non indiqué

* Produit non commercialisé en France à ce jour

** Forme commercialisée en France uniquement en combinaison avec 1 g de metformine

*** Forme non commercialisée en France

La dapagliflozine peut être instaurée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 25 mL/min/1,73 m² (diminution de l'effet anti-hyperglycémiant en dessous de 45 mL/min/1,73 m²)

L'empagliflozine peut être instaurée à la dose de 10 mg jusqu'à un DFG de 20 mL/min/1,73 m² (diminution de l'effet anti-hyperglycémiant en dessous de 45 mL/min/1,73 m²)

Expérience limitée, utilisation non recommandée

Expérience limitée, à utiliser avec prudence

DFG < 15 mL/mn/1,73m² ou dialyse :

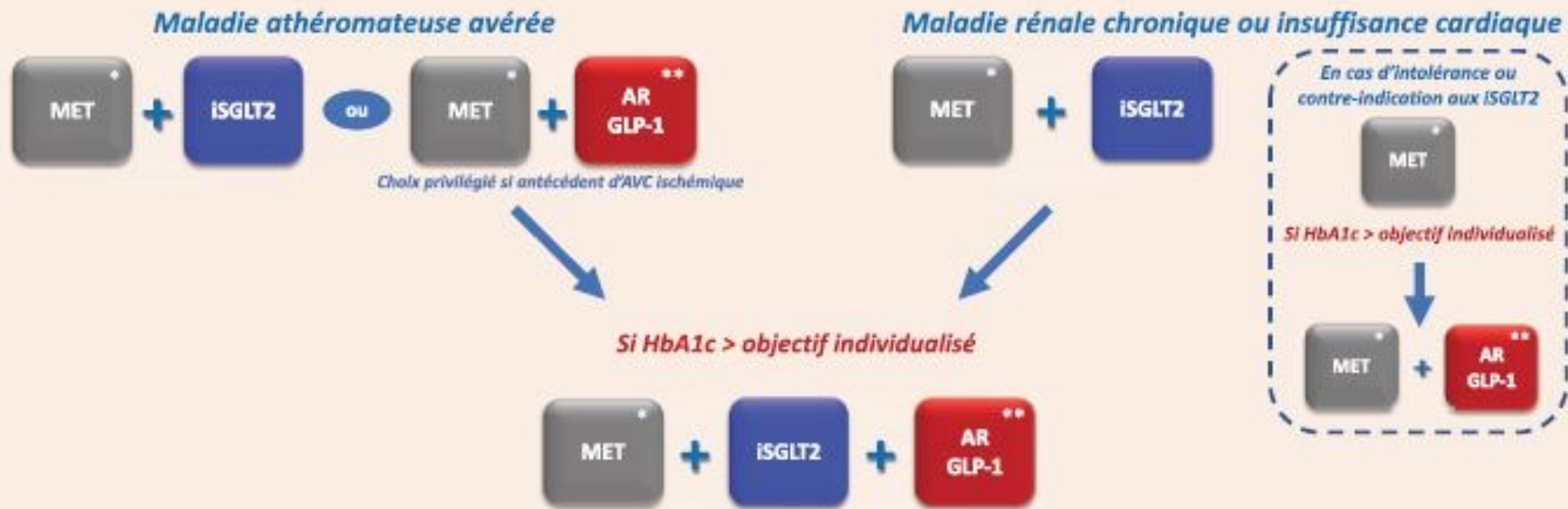
- Vildagliptine 50 mg/jour
- Repaglinide jusqu'à 4 mg*3/jour
- Insulinothérapie

Pas d'indication à stopper l'iSGLT2, visée de néphro/cardioprotection

En cas d'IRC / IC / ASCVD

Fig 8. Maladie athéromateuse avérée, maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque

Bithérapie d'emblée, quel que soit le taux d'HbA1c



Attention aux CI rénales et cardiaques de la Metformine !

* Ne pas utiliser la metformine en cas : d'insuffisance cardiaque décompensée (Stade IV NYHA), d'insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/ml/1.73 m²) et en phase aiguë d'IDM ou d'AVC.

** Dans l'attente de nouvelles données, les AR GLP-1 devront être utilisés avec précaution en cas d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection diminuée (FEVG < 40%).

La surveillance glycémique

Indications / Moyens de surveillance

Indications de la surveillance glycémique

- Pas d'auto-surveillance glycémique (ASG) systématique si pas de traitement hypoglycémiant
- Mais peut constituer une source de motivation et d'adhésion thérapeutique !
- Recommandée en cas de traitement hypoglycémiant (SU/glinide) et d'insulinothérapie (adaptation des doses, hypoglycémies) ; si projet de grossesse

Moyens de surveillance



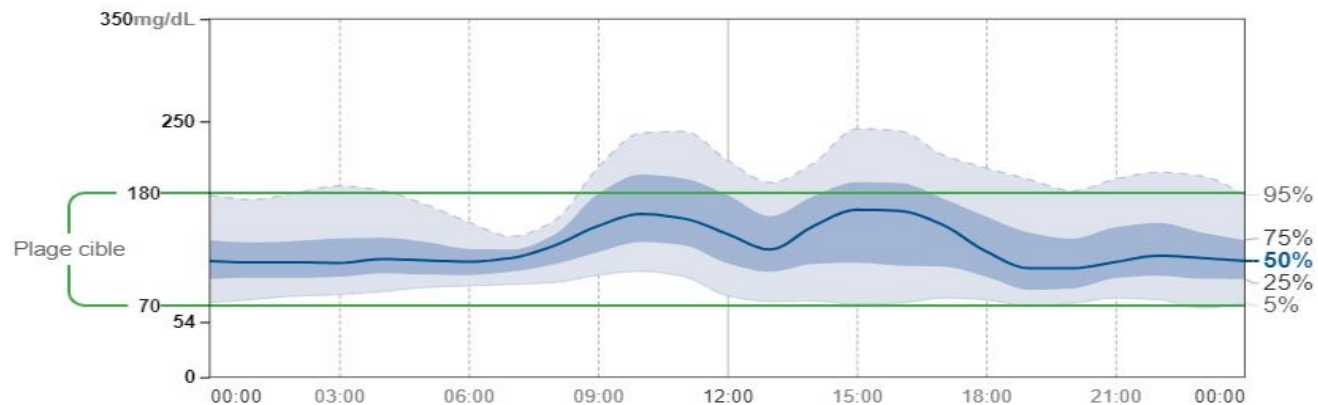
- Glycémie capillaire : nécessite une goutte de sang. Glycémie à l'instant t. Remboursement 200 bandelettes/an si pas d'insuline
- Glycémie interstitielle :
 - Insulinothérapie intensifiée (≥ 3 injections/jour)
 - Insulinothérapie basale + HbA1c $> 8\%$
 - « Patch », 14 jours, enregistrement continu de la glycémie



Freestyle Libre

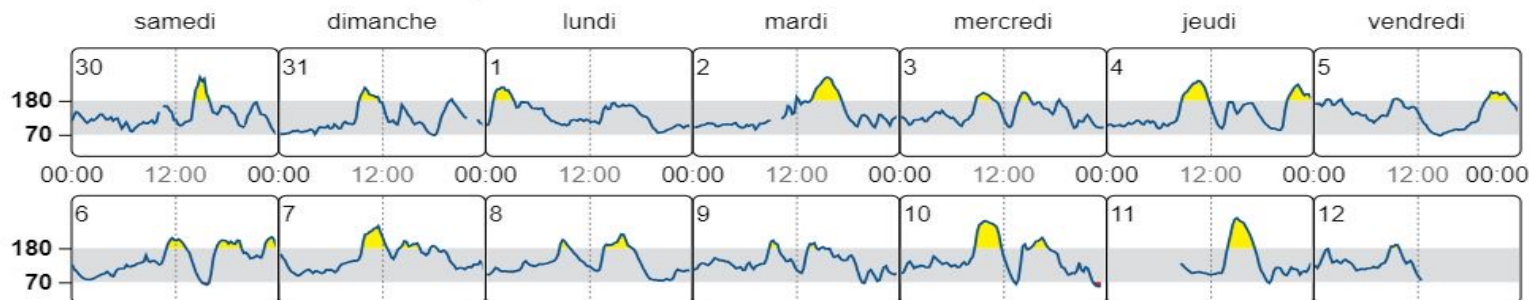
PROFIL DE GLUCOSE AMBULATOIRE (PGA)

Le PGA est un récapitulatif des valeurs de glycémie pendant la période du rapport affichant la médiane (50 %) et les autres percentiles comme s'il s'agissait d'une seule journée.

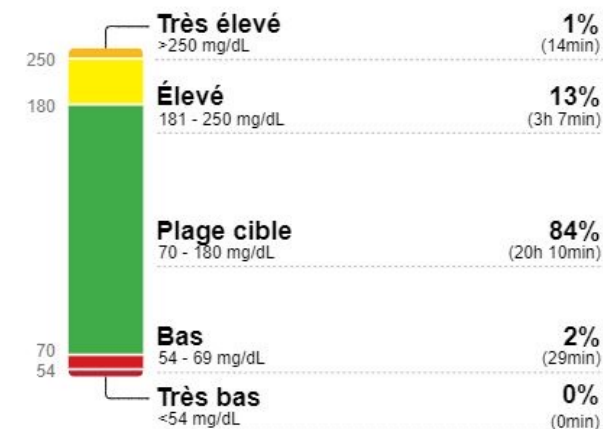


PROFILS DE GLUCOSE QUOTIDIENS 14 derniers jours. Voir le rapport Résumé hebdomadaire pour consulter plus de jours.

Chaque profil quotidien représente une période commençant à minuit et se terminant à minuit, la date étant affichée dans le coin supérieur gauche.



TEMPS DANS LES PLAGES



16 mars 2024 - 12 avril 2024 (28 Jours)

STATISTIQUES ET CIBLES DE GLYCÉMIE

16 mars 2024 - 12 avril 2024 **28 Jours**
 Temps d'activité du capteur: **99%**

Plages et cibles pour Diabète de type 1 ou de type 2

Plages de glycémie	Cibles % de lectures (heure/jour)
Plage cible 70-180 mg/dL	Supérieur à 70% (16h 48min)
En dessous de 70 mg/dL	Inférieur à 4% (58min)
En dessous de 54 mg/dL	Inférieur à 1% (14min)
Au-dessus de 180 mg/dL	Inférieur à 25% (6h)
Au-dessus de 250 mg/dL	Inférieur à 5% (1h 12min)

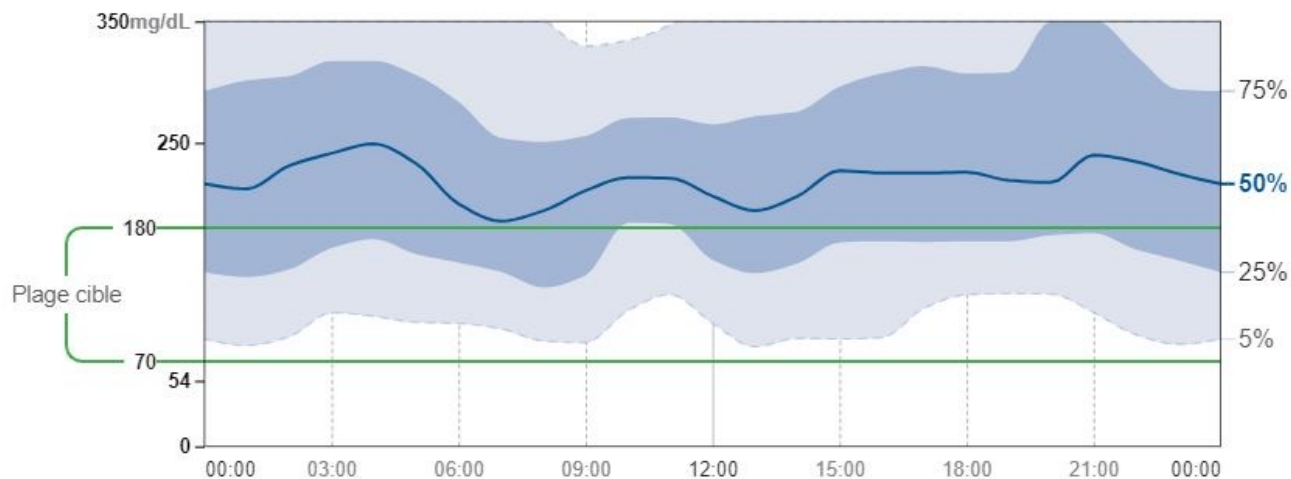
Chaque augmentation de 5 % du temps dans la plage (70-180 mg/dL) est bénéfique sur le plan clinique.

Taux de glucose moyen **132 mg/dL**
Indicateur de gestion de la glycémie (GMI) **6,5% ou 47 mmol/mol**
Variabilité de la glycémie **31,0%**
 Défini en pourcentage du coefficient de variation (%CV) ; Cible ≤ 36 %

Freestyle Libre

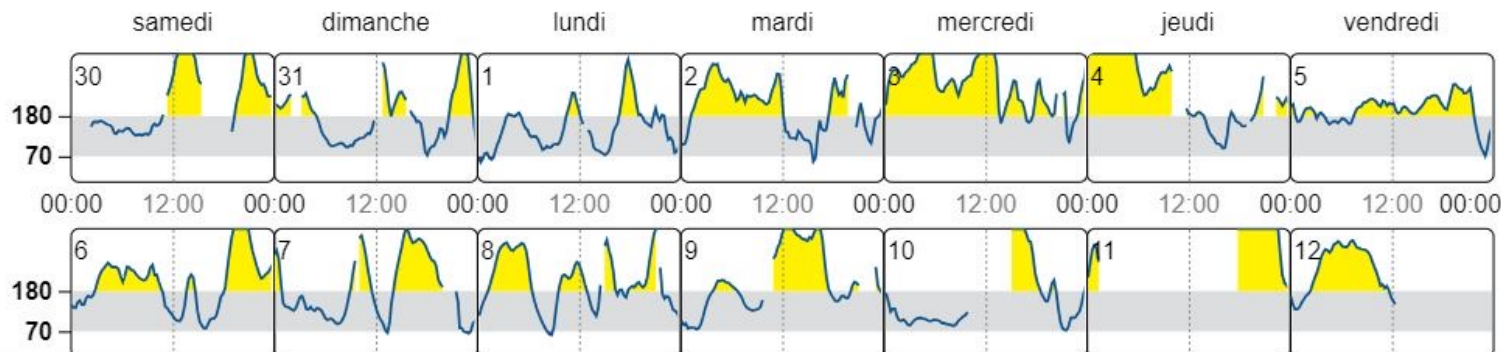
PROFIL DE GLUCOSE AMBULATOIRE (PGA)

Le PGA est un récapitulatif des valeurs de glycémie pendant la période du rapport affichant la médiane (50 %) et les autres percentiles comme s'il s'agissait d'une seule journée.



PROFILS DE GLUCOSE QUOTIDIENS 14 derniers jours. Voir le rapport Résumé hebdomadaire pour consulter plus de jours.

Chaque profil quotidien représente une période commençant à minuit et se terminant à minuit, la date étant affichée dans le coin supérieur gauche.



TEMPS DANS LES PLAGES



STATISTIQUES ET CIBLES DE GLYCÉMIE

16 mars 2024 - 12 avril 2024

28 Jours

Temps d'activité du capteur:

87%

Plages et cibles pour		Diabète de type 1 ou de type 2
Plages de glycémie	Plage cible 70-180 mg/dL	Cibles % de lectures (heure/jour) Supérieur à 70% (16h 48min)
En dessous de 70 mg/dL		Inférieur à 4% (58min)
En dessous de 54 mg/dL		Inférieur à 1% (14min)
Au-dessus de 180 mg/dL		Inférieur à 25% (6h)
Au-dessus de 250 mg/dL		Inférieur à 5% (1h 12min)
Chaque augmentation de 5 % du temps dans la plage (70-180 mg/dL) est bénéfique sur le plan clinique.		

Taux de glucose moyen

232 mg/dL

Indicateur de gestion de la glycémie (GMI)

8,9% ou 73 mmol/mol

Variabilité de la glycémie

42,7%

Défini en pourcentage du coefficient de variation (%CV) ; Cible ≤ 36 %

Merci pour votre attention